

De Sandoz Research Stichting kent voor de eerste helft van 1983 een aantal reisstipendia toe aan bij voorkeur jonge wetenschappelijke onderzoekers voor één- of meerdaagse bezoeken aan buitenlandse congressen, workshops en symposia alsmede voor het leggen van intercollegiale en interdisciplinaire contacten in buitenlandse research-centra. Deze stipendia zijn bestemd voor onderzoek op de volgende

gebieden: (1) farmacotherapie en pathofysiologie van het circulatiesysteem; (2) neuro-endocrinologie; (3) psychofarmacologie.

Aanmeldingen dienen vóór 15 januari 1983 te zijn ontvangen. De beslissing van het stichtingsbestuur wordt vóór 15 februari 1983 aan de betrokkene medegedeeld.

Aanvraagformulieren zijn verkrijgbaar bij de Sandoz Research Stichting, Postbus 651, 5400 AR Uden, telefoon 04132-65911, tst. 237.

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

TIA en het voorkómen van herseninfarcten

In hun artikel geven Van Gijn, Staal en Van Urk hun visie op de huidige diagnostiek en behandeling bij TIA's.¹ Zij gaan er daarbij van uit dat embolie de oorzaak is van TIA's. Hemodynamische factoren achten zij minder belangrijk: „nadruk op waterloopkundige theorie is verschoven”. Tegen deze stellingname is weinig in te brengen, maar zekerheid ontbreekt, zodat het veilig is aan te nemen dat zowel embolietjes als hemodynamische factoren een rol spelen.

Ten aanzien van de diagnostiek en vooral van het verdere beloop bij patiënten met TIA's mag men ook niet voorbijgaan aan het belang van het opsporen van hemodynamisch belangrijke stenosen door non-invasief onderzoek. In de eerste plaats is arteriosclerose bijna altijd de oorzaak, en wel de obstruerende vorm. Hemodynamische factoren zijn derhalve per definitie mede aanwezig. Slechts in enkele gevallen staan stenosen niet op de voorgrond en zijn „ulcererende plaques” zonder stenosen aanwezig, die zich alleen door perifere embolietjes manifesteren. Bovendien is in een prospectief onderzoek verband aangetoond tussen een hemodynamisch significante stenose en de prognose van de patiënt.² Bij hemodynamisch significante stenosen bij 74 patiënten met TIA's of CVA ontstond recidief-CVA bij 12 (16%) en recidief-TIA bij 29 (40%). Bij niet-hemodynamisch significante stenosen bij patiënten met TIA of CVA was er een zeer lage kans op CVA en dood door hersen-doorbloedingsstoornis, namelijk slechts 2 van de 90 (2%). Dit betrof alleen niet-geopereerde patiënten. Dit toont duidelijk aan dat het voor de prognose van een patiënt belang heeft om vast te stellen of een stenose hemodynamisch significant is. Een na-onderzoekperiode tot 56 maanden met een gemiddelde van bijna 20 maanden was voor dit onderzoek reeds voldoende. Ook asymptomatische patiënten met een hemodynamisch belangrijke stenose, vastgesteld met non-invasief onderzoek door middel van oftalmopneumoplethysmografie, hebben waarschijnlijk een grotere kans op een TIA dan degenen bij wie dit onderzoek normaal uitvalt. Het belang van het ontdekken van dergelijke asymptomatische risico-patiënten is zonder meer duidelijk. Deze conclusie staat in een Editorial in de JAMA in 1981.³

Op grond van onder andere deze overwegingen is het onzes inziens onjuist om non-invasief onderzoek te verwerpen. Non-invasief onderzoek kan, mits goed uitgevoerd met de juiste apparatuur, ervaring en dus vermogen tot interpretatie, zeer betrouwbare gegevens opleveren over de aanwezige afwijking en in het bijzonder over het verloop

ervan. Dit is overigens een conclusie van het door de auteurs aangehaalde Editorial uit de Lancet van 1981.⁴ Wat dit betreft moet ook gewezen worden op de belangrijke Nederlandse literatuur die helaas in dit artikel geheel onvermeld blijft, bijv. Eikelboom en Breslau.^{5,6}

De indicaties voor angiografie c.q. chirurgische therapie zijn naar de ervaring van ten minste 3 van de Nederlandse vaatchirurgische centra (St. Radboudziekenhuis Nijmegen, St. Antoniusziekenhuis Utrecht en het Academisch Ziekenhuis Leiden) betrouwbaarder te stellen wanneer de interpretatie van het klinische beeld wordt uitgebreid met non-invasieve diagnostiek. Bij lange ervaring met de carotischirurgie worden deze non-invasieve onderzoeken van de laatste jaren als belangrijke aanwinsten beschouwd, niet alleen voor de diagnostiek maar ook voor onderzoek direct na operatie en in de jaren erna. Met name oftalmopneumoplethysmografie is zeer betrouwbaar voor het ontdekken van hemodynamisch significante stenosen. De apparatuur hiervoor is eenvoudig te bedienen en vereist geen hoog gekwalificeerde mankracht. Ook zijn de uitslagen eenvoudig te interpreteren. Wij verwachten dat de digitale subtractie-angiografie in de nabije toekomst („digital vascular imaging”) een ruime indicatie voor angiografisch onderzoek toelaat waarbij goede informatie wordt verkregen over zowel stenoserende als niet-stenoserende afwijkingen die embolie tot gevolg kunnen hebben.

Onze eigen ervaring te Leiden met de carotischirurgie werd verkregen gedurende 20 jaar. Bij 112 van de 144 geopereerde patiënten bestond een stabiel neurologisch beeld: 54 met een TIA, 48 met een zeer geringe hemiplegie en 10 met atypische klachten van vasculaire origine. De operatiesterfte bij deze 112 patiënten was 0,9% (1 patiënt); bij 2,6% ontstonden postoperatief CVA's van betekenis. Van de 111 patiënten waren na 1 tot 20 jaar (gemiddeld 6,2 jaar) nog 65 in leven (ca. 60%), 35 waren overleden en 11 konden niet meer worden opgespoord. Van de 35 overledenen was de doodsoorzaak slechts bij 15% een CVA. Bij de 65 nog in leven zijnde patiënten hadden 3 (4½%) een geringe CVA doorgemaakt en eveneens 3 (4½%) een TIA, die echter tweemaal in het stroomgebied van de niet-geopereerde zijde ontstond. Deze late resultaten na een zeer lange observatieperiode pleiten eerder vóór dan tegen chirurgische behandeling van cerebrale circulatiestoornissen, althans in onze handen, in vergelijking met niet-chirurgische behandeling bij symptomatisch extra-cranieel oblitererend vaatlijden.

Het is jammer dat de auteurs hun eigen ervaringen niet naar voren brengen ter ondersteuning van het door hen gebodene. De conclusies in hun artikel getrokken, zijn

blijkbaar gebaseerd op de literatuur. Zoals de auteurs zelf verscheidene malen constateren, verschaffen deze gegevens geen antwoord op een aantal cruciale vragen. Het verbaast dan ook dat de auteurs wel stellige conclusies en aanbevelingen formuleren. Eens te meer illustreert dit naar ons gevoel de noodzaak om eigen ervaring in de oordeelsvorming te betrekken, opdat deze aan de literatuur getoetst kan worden. Waar vermeden moet worden dat behandelingsmethoden ingeburgerd raken zonder vergelijkend onderzoek, geldt omgekeerd hetzelfde voor het afwijzen van bepaalde behandelingsmethoden.

Wij zijn ons er als vaatchirurgen natuurlijk wel van bewust dat ons in het algemeen geselecteerde patiënten worden aangeboden, over het algemeen van een ander type dan de patiënt die primair door de neuroloog wordt geobserveerd. Ten einde inzicht te krijgen hoe het met alle patiënten gaat, moet onzes inziens non-invasief vaatonderzoek plaatsvinden en worden herhaald tijdens volledig en lang na-onderzoek, juist ook bij niet-geopereerde patiënten. Misschien kan over 5 of 10 jaar met meer zekerheid worden gezegd hoe een „beslisboom” voor behandeling zal moeten worden opgesteld.

LITERATUUR

¹Van Gijn J, Staal A, Van Urk H. TIA en het voorkómen van herseninfarcten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1405-14.

²Busuttill RW. Carotid artery stenosis – hemodynamic significance and clinical course. *JAMA* 1981; 245: 1438-41.

³Anonymous. *JAMA* 1981; 245: 1462.

⁴Anonymous. *Lancet* 1981; i:535.

⁵Eikelboom BC. Evaluation of carotid artery disease and potential collateral circulation by ocular pneumoplethysmography. Utrecht: 1981. Proefschrift.

⁶Breslau PJ. Ultrasonic duplex scanning in the evaluation of carotid artery disease. Maastricht: 1982. Proefschrift.

Leiden, oktober 1982

P.J. VAN DEN AKKER
J.H. VAN BOCKEL
R. VAN SCHILFGAARDE
J.L. TERPSTRA

Wij danken de collegae Van den Akker, Van Bockel, Van Schilfgaarde en Terpstra voor hun opmerkingen. Deze richtten zich in hoofdzaak tegen drie onderdelen van ons artikel: de pathogenese van TIA's, het nut van niet-invasieve onderzoeksmethoden van de A. carotis en het therapeutische effect van carotis-chirurgie.

De vraag of TIA's – en herseninfarcten – meestal veroorzaakt worden door trombo-embolieën of door hemodynamische factoren is van groot praktisch belang. Het antwoord vormt de grondslag voor diagnostiek en therapie. Als argument voor het belang van hemodynamische factoren bij TIA's wijzen de inzenders op enkele gegevens uit het onderzoek van Busuttill e.a.¹ Patiënten met een door niet-invasief onderzoek vastgestelde stenose van de A. carotis (dat wil zeggen een diameterstenose van meer dan circa 60%) kregen naderhand vaker een herseninfarct dan patiënten zonder een dergelijke afwijking. Maar deze voorstelling van zaken wordt ernstig vertroebeld door andere verschillen dan de ernst van de stenose. Ten eerste ging het niet alleen om patiënten met TIA's of een „kleine beroerte”, maar om patiënten die wegens zeer uiteenlopende redenen naar een vaatlaboratorium waren verwezen.

Meer dan de helft werd gevormd door patiënten met een soufflé of „andere indicaties”. Ten tweede waren deze verschillende categorieën niet gelijkmatig verdeeld. De groep patiënten met een stenose bevatte meer patiënten die tevoren al een herseninfarct hadden (18% versus 9%), hetgeen op zichzelf al een grote kans op een recidief inhoudt.² Daarentegen waren er in de groep zonder stenose meer patiënten met andere indicaties, helaas zonder nadere toelichting. Ten derde werd door het operatiebeleid de zaak geheel en al scheefgetrokken. De groep met een stenose van de A. carotis bestond uitsluitend uit patiënten die voor operatie waren afgefallen. Het ligt voor de hand dat de beslissing tot operatie niet door het lot werd bepaald maar door de aanwezige risico's en dat daardoor in de niet-geopereerde groep een concentratie van risicofactoren is ontstaan. In de groep zonder een stenose werden de geopereerde patiënten juist weer wel meegeteld. Zo uit dit onderzoek al enige conclusie mogelijk is, in elk geval niet de conclusie dat bij patiënten met TIA's hemodynamische factoren belangrijk zijn.

De argumenten die pleiten voor arterio-arteriële embolieën als oorzaak van de meeste TIA's hebben wij in ons artikel aangegeven en onlangs nog eens uitputtend opgesomd.³ Men kan dit niet afdoen als een stellingname. De inzenders daarentegen beschouwen een aanwezige stenose van de A. carotis „per definitie” als een belangrijke factor. Daarbij wordt er echter geen rekening mee gehouden dat de bloedstroom pas belangrijk afneemt bij een diameterstenose van 80 à 90%,⁴ dat dergelijke ernstige vernauwingen bij patiënten met TIA's een minderheid vormen,⁵ dat ook in die gevallen de bloedvoorziening van de hersenen vaak op voldoende wijze plaatsvindt via de cirkel van Willis of via collateralen vanuit de extracraniële bloedvaten, dat bij een stenose zonder TIA's er dan ook een geringe kans bestaat op een herseninfarct,⁷⁻⁹ dat TIA's niet zelden ophouden na afsluiting van de A. carotis interna,¹⁰ dat TIA's die niet ophouden na afsluiting meestal veroorzaakt worden door embolieën vanuit het collaterale traject¹¹⁻¹³ en tenslotte dat TIA's kortdurend en onvoorspelbaar zijn, terwijl de stenose er steeds is en terwijl ook de hersendoorbloeding steeds binnen nauwe grenzen blijft (anders dan bij beenspieren: TIA's ontstaan niet door te hard denken). Kortom, het verband tussen TIA's en een stenose van de A. carotis is in het algemeen niet rechtstreeks, maar berust op een gemeenschappelijke oorzaak: atherosclerose veroorzaakt óf trombo-embolieën (hoog risico), óf een stenose (laag risico), óf beide (hoog risico).

Dit brengt ons op de niet-invasieve onderzoeksmethoden bij patiënten met TIA's. Men kan daarmee een ernstige stenose opsporen maar een matige stenose missen. Op het aantonen van wandstandige ulceraties mag zeker niet gerekend worden. Waar de grens ligt, hangt af van de gebruikte methode. Voor de algemene praktijk kan men beter niet uitgaan van geavanceerde methoden die zelfs in Leiden niet beschikbaar zijn. Maar ook de Duplex-scan mist een aantal laesies dat op het angiogram wel zichtbaar is,¹⁴ en over digitale intraveneuze angiografie bij patiënten met TIA's zijn nog onvoldoende gegevens bekend. Dit alles betekent dat heden ten dage een patiënt met één of meer onmiskenbare A. carotis-TIA's en zonder contra-indicaties tegen operatie in aanmerking komt voor angiografie, ongeacht de uitslag van het niet-invasieve onderzoek. Alles wat wij wilden zeggen is dat het niet-invasieve onderzoek bij patiënten met TIA's daarom overbodig is en beter achterwege kan blijven. Deze simpele conclusie vindt men terug in vrijwel alle hoofdartikelen over dit onderwerp.¹⁵⁻¹⁸ Dat die zelfde hoofdartikelen deze methoden wel van belang achten

bij andere categorieën patiënten valt buiten het bestek van ons toch al lange artikel. Hetzelfde geldt voor Nederlandse bijdragen op dit terrein.¹⁹⁻²⁰ Voor patiënten met een asymptomatische soufflé of stenose kan het niet-invasieve onderzoek zeker nuttig zijn bij het bestuderen van het natuurlijke beloop – gesteld tenminste dat men dit beloop niet tegelijkertijd tracht te beïnvloeden. De gunstige ervaringen waarop de inzenders zinspelen, komen helaas niet uit de verf.

Dan de endarteriëctomie. In onze beslisboom vormt deze operatie de eerste keuze bij behandeling van patiënten met TIA's in het gebied van de desbetreffende A. carotis. Onze Leidse collegae hebben desondanks bezwaren. Vermoedelijk betreft dit de vaststelling dat er geen goed vergelijkend onderzoek bestaat waarmee de waarde van de operatie wordt aangetoond. Dit wil niet zeggen dat er gebrek is aan publikaties over reeksen geopereerde patiënten. Het zijn er zelfs zoveel dat wij alleen een overzichtsartikel in de literatuurlijst hebben opgenomen.²¹ Al deze studies en ook de Leidse cijfers laten helaas geen conclusies toe omdat elke vergelijking met niet geopereerde patiënten bij voorbaat op vele manieren mank gaat: geopereerde patiënten zijn jonger en gezonder en vaak ook op andere plaatsen en tijden behandeld. Zelf beschikken wij over de gegevens van circa 250 patiënten die volgens de beschreven beslisboom zijn behandeld, maar er is geen haar op ons hoofd die eraan denkt geopereerde patiënten af te meten tegen patiënten die om verschillende redenen medicamenteus zijn behandeld. Het standpunt dat men voor het afwijzen van een behandelingsmethode even goede argumenten moet hebben als voor het invoeren ervan, heeft ijzingerwakkende gevolgen die de inzenders vast niet hebben bedoeld. Wel is het zo dat de geschiedenis zich bezwaarlijk laat terugdraaien. Het zou dan ook van weinig werkelijkheidszin getuigen om op dit ogenblik de chirurgie van de A. carotis in de ban te willen doen. Bovendien berust de operatie op een goede theoretische grondslag: er wordt een zichtbare bron van embolieën verwijderd (ook als men het desobstructie noemt). Maar de praktijk wijst soms anders uit dan zelfs de mooiste theorie. Het wachten is op een aantal centra die te zamen de moed opbrengen voor een prospectief en gerandomiseerd onderzoek naar het effect van endarteriëctomie. Dit lijkt nu in Engeland te gaan gebeuren.²²

Ten slotte de algemene vraag of het wel juist is om over de behandeling van patiënten met TIA's aanbevelingen te doen in het licht van de vele onzekerheden. De opzet van ons overzicht was juist niet te vervallen tot nihilisme of willekeur, maar zo verstandig mogelijk gebruik te maken van de gegevens die er inmiddels wel zijn. Wij doen daarbij waarachtig geen aanspraak op onfeilbaarheid en zelfs niet op oorspronkelijkheid: onze adviezen zijn grotendeels gebaseerd op het protocol van de Mayo Clinic.²³

LITERATUUR

- ¹Busuttill RW et al. JAMA 1981; 245: 1438.
- ²Sacco RL et al. Stroke 1982; 13: 290.
- ³Van Gijn J, Staal A, Van Urk H. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 2121.
- ⁴Archie JP, Feldtman RW. Surgery 1981; 89: 67.
- ⁵Swanson PD et al. JAMA 1977; 237: 2202.
- ⁶Thiele BL et al. Neurology (Minneapolis) 1980; 30: 1041.
- ⁷Humphries AW et al. Surgery 1976; 80: 695.
- ⁸Levin SM et al. Am J Surg 1980; 140: 203.
- ⁹Lindblad CJ, Link H. Lancet 1982; i: 274.
- ¹⁰Gunning AJ et al. Q J Med 1964; 33: 155.
- ¹¹Barnett HJM. Neurology (Minneapolis) 1978; 28: 769.

¹²Bogousslavsky J et al. Stroke 1981; 12: 627.

¹³Watts C. Stroke 1982; 13: 515.

¹⁴Breslau PJ. Ultrasonic duplex scanning in the evaluation of carotid artery disease. Maastricht: 1982. Proefschrift.

¹⁵Ackerman RH. Stroke 1980; 11: 675.

¹⁶Anonymous. Lancet 1981; i: 535.

¹⁷Zarins CK. JAMA 1981; 245: 1462.

¹⁸Strother CM, Crummy AB. Stroke 1982; 13: 551.

¹⁹Eikelboom BC. Evaluation of carotid artery disease and potential collateral circulation by ocular pneumoplethysmography. Utrecht: 1981. Proefschrift.

²⁰Breslau PJ. Ultrasonic duplex scanning in the evaluation of carotid artery disease. Maastricht: 1982. Proefschrift.

²¹Byer JA, Easton JD. In: McDowell FH et al. Current concepts of cerebrovascular disease. New York: Grune & Stratton, 1980: 59.

²²Warlow C. In: Matthews WB, Glaser GH. Recent advances in clinical neurology 3, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982: 191.

²³Sandok BA et al. Mayo Clin Proc 1978; 53: 665.

Rotterdam, november 1982

J. VAN GIJN
A. STAAL
H. VAN URK

Serumspiegels van geneesmiddelen: een waardevol therapeutisch hulpmiddel of een duur academisch spelletje?

Onlangs stelde Offerhaus in dit Tijdschrift de vraag aan de orde of het bepalen van serumspiegels van geneesmiddelen nu een waardevol therapeutisch hulpmiddel is of beschouwd zou moeten worden als „een duur academisch spelletje”.¹ Aanleiding tot deze bijdrage was de publikatie, in het Pharmaceutisch Weekblad, van een overzicht van welke bepalingen waar in Nederland kunnen worden uitgevoerd.² Offerhaus wekt de suggestie dat vanuit de ziekenhuisfarmacie nu 275 pharmaca ter bepaling worden aangetreft. Hiermee werpt hij evenwel een onjuist licht op deze lijst, die niet méér pretendeert te zijn dan een overzicht van mogelijkheden in Nederland. Aanleiding tot het samenstellen ervan was dat het voor welke beleidsbepalingen over welk onderwerp dan ook noodzakelijk is over een goede inventarisatie te beschikken. Slechts ca. één vierde van de lijst wordt gevormd door bepalingen die kunnen worden verricht ter ondersteuning van de farmacotherapie; deze voldoen aan de – door ons te nauw begrensd geachte – criteria door Offerhaus gesteld. Voor de overige stoffen geldt in alle gevallen dat er altijd bijzondere redenen zijn geweest deze te bepalen; de lijst verkleint het risico dat in Nederland dubbelures optreden in de ontwikkeling van zeldzame bepalingen. Het lijkt sterk overdreven de tabel te zien als een begin van een rampzalige ontwikkeling, zoals volgens Offerhaus bij screeningsmethoden in de klinische chemie het geval is geweest.

Voor een bevredigende beantwoording van de door Offerhaus gestelde, overigens volstrekt legitieme, vraag is evenwel niet alleen kennis van de literatuur maar vooral ook ruime praktische ervaring met het bepalen en interpreteren van geneesmiddelenconcentraties onmisbaar. Wij zijn geneigd bij de formulering van de selectiecriteria, behalve